Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. K. Lohmann

Das Atmungsferment Carbanhydrase im Blute gesunder und kranker Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Heinrich Wille
aus Kremmen

Tag der Promotion: 1. November 1940

VERLAG RUDOLPH PFAU :: BERLIN NW 7

M 273

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. K r e u z
Referent: Professor Dr. K. L o h m a n n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Atmungsferment Carbanhydrase im Blute gesunder und kranker Menschen.

Das Atmungsferment Carbanhydrase beschleunigt die Reaktion

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

in beiden Richtungen, ist also bei der Gewebs- und bei der Lungenatmung katalytisch wirksam. Das Ferment befindet sich im Blut ausschließlich in den roten Blutkörperchen, aus denen es durch Hämolyse frei wird.

Nach den Berechnungen von Faurholt werden die Lungenkapillaren etwa in einer Sekunde vom Blute passiert. Die Diffusionsgeschwindigkeiten der Gase O_2 sowohl wie CO_2 sind so groß, daß der Austausch physikalisch möglich ist. Dabei geht der chemische Umsatz zwischen Hämoglobin und O_2 nach Hartridge und Roughton genügend schnell vor sich, daß der Sauerstoffwechsel in dieser Zeit erfolgen kann. Aber die Bildung des CO_2 durch Anhydrierung von Kohlensäure ($H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$) erfordert sehr viel mehr Zeit, so daß nur ein geringer Teil der umzusetzenden Menge unter physiologischen Bedingungen abgegeben werden könnte. Henriques zeigte dann, daß eine Hämoglobinlösung, nicht aber Serum, gebundenes CO_2 im Vakuum schnell abgibt; er erklärte dieses auffällige Verhalten damit, daß im Blut gebundenes CO_2 nicht als Bicarbonat sondern komplex als „Carbhämoglobin" gebunden sei. Hawkins und van Slyke fanden aber, daß schon eine geringe Konzentration (etwa 1%) von Hämoglobin in einer Bicarbonatlösung genügt, um die Geschwindigkeit der CO_2-Abgabe um ein Vielfaches zu erhöhen, und kamen zu dem Schluß, daß eine Katalyse im Vordergrunde stehe. Dieses nahmen auch Stadie und O'Brien an, die zu beweisen suchten, daß nur H_2CO_3 und HCO_3' und nicht Carbhämoglobin als Zustandsformen des CO_2 im Blute vorhanden seien. Es ist wahrscheinlich so, daß die Kohlensäure in der Hauptsache als HCO_3' und nur zu einem geringen Teil als Carbhämoglobin im Blute transportiert wird. Nachdem Brinkman und Margaria die Existenz eines Fermentes bewiesen hatten, gelang es Meldrum und Roughton aus Erythrocyten von Ochsenblut eine Substanz

zu gewinnen, die noch in einer Verdünnung von 1 : 10 000 000 katalytisch wirksam ist, und die sie „Carbanhydrase" nannten.

Es steht jetzt fest, daß die Carbanhydrase bei der äußeren Atmung eine wichtige Rolle spielt, da sie ermöglicht, daß CO_2 mit genügender Geschwindigkeit abgegeben und entsprechend Sauerstoff aufgenommen werden kann. Vom medizinischen Gesichtspunkt interessiert, in welchem Umfang Carbanhydrase vorkommt, und ob der Gehalt bei Krankheiten gegenüber der Norm verändert ist. Bisher liegt nur eine Untersuchung von Hodgson aus dem Jahre 1936 vor, der mit der manometrischen Methode von Roughton die Veränderungen der Fermentmenge bei verschiedenen Krankheiten untersuchte. Er fand bei Anämie eine Verminderung und bei Cyanose eine Vermehrung der absoluten Menge. Mit einigen Ausnahmen war im allgemeinen eine ungefähre Uebereinstimmung zwischen der Fermentmenge und dem Volumen der Erythrocyten vorhanden. Diese Ergebnisse wurden von mir mit einer kolorimetrischen Methode, die die Erfassung einer größeren Anzahl von Versuchspersonen erlaubte, erweitert und überprüft und dabei gefunden, daß bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Krankheiten eine Vermehrung der Fermentmenge, bei einigen auch eine Verminderung vorliegt.

Im einzelnen wurde an gesunden Studenten und Studentinnen zunächst die normale Schwankungsbreite im Fermentgehalt festgestellt. An Kranken aus der I. Medizinischen Universitätsklinik der Charité wurde dann der Fermentgehalt in derselben Weise ermittelt.

Methode.

Es wurde jeweils 0,1 ccm Kapillarblut aus der Fingerbeere der Versuchsperson mit 9,9 ccm destilliertem Wasser verdünnt. Zur Messung wurden bei jedem Versuch 0,05 ccm dieser hämolysierten Lösung nach der kolorimetrischen Methode von R. Brinkman verwendet. Diese beruht darauf, daß in ein U-Röhrchen, dessen beide Schenkel durch Quecksilber abgetrennt sind, in den einen Schenkel 1,0 ccm einer Lösung von (carbonathaltigem) n/50 $NaHCO_3$ mit Phenolrot als Indikator sowie das Ferment und in den anderen Schenkel 1,0 ccm einer n/200 CO_2-Lösung gegeben werden. Nach Abkühlung auf 0° in Eiswasser werden die beiden Lösungen durch Umkippen des U-Röhrchens und kräftiges Schütteln gemischt. Das freie Kohlendioxyd wird dann nach der Gleichung

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$$

hydratisiert und die Lösung infolge der Dissoziation der Kohlensäure saurer, so daß der zugesetzte Indikator umschlägt. Diese Zeit wird mit der Stoppuhr gemessen. Die Lösungen wurden so eingestellt, daß die Umschlagszeit ohne Ferment 120 sek. betrug; mit 0,05 ccm der verdünnten Blutlösung, die 0,0005 ccm unverdünntem Blut entsprechen, ist sie etwa 14 sek. Mit dieser Methode wird also nicht die anhydratisierende Wirkung des Ferments gemessen, sondern die hydratisierende.

Zur Messung der katalytischen Beschleunigung wurden in jedem Falle mindestens drei Messungen gemacht, aus denen der Mittelwert berechnet und als „Reaktionszeit" (= R. Z.) bezeichnet wurde. Nach Leiner (11) besteht die Bicarbonatlösung aus einer n/50 $NaHCO_3$-Lösung, zu der zu 1000,0 ccm 60 ccm einer 0,02 m Na_2CO_3-Lösung und 37 mg Phenolrot gegeben werden.

Die in Prozenten der Normalzeit (ohne Ferment) ausgedrückte Reaktionszeit ergibt die „Prozentzahl" (= P). Diese Umrechnung erwies sich als notwendig, da infolge unvermeidlicher CO_2-Verluste bei der Herstellung die Normalzeiten zwischen 115 und 125 sek. schwanken. (Zu Beginn der Arbeit wurden zu der Bicarbonatlösung nur 50 ccm der 0,02 m Na_2CO_3-Lösung zugesetzt und so Normalzeiten von etwa 110″ erhalten mit einem Schwankungsbereich von etwa 105—115″).

Gesunde.

Das mit destilliertem Wasser hämolysierte und verdünnte Blut erwies sich in seiner Fermentaktivität als außerordentlich stabil. Bei Zimmertemperatur war die Wirksamkeit bis zu 8 Tagen unverändert, obwohl das Blut schon stark durch Fäulnis zersetzt war, bei 0° sogar bis zu 8 Wochen, um dann erst allmählich abzunehmen.

Es wurde das Blut von 21 männlichen und 19 weiblichen Personen untersucht, deren Alter meist bei 20 Jahren lag. Einige ältere (bis zu 54 Jahren) und jüngere (bis 11 Jahre) wiesen keine stärkeren Abweichungen auf, so daß auf eine Untersuchung der einzelnen Altersklassen verzichtet werden konnte. In 15 Fällen, hauptsächlich bei denen mit den stärksten Abweichungen vom Mittelwert, wurde nach einigen Wochen eine Kontrolle ausgeführt. Im Mittel ergaben die Messungen eine durchschnittliche Prozentzahl P = 12,6 beim Mann und P = 14,1 bei der Frau. Bei den Kontrollmessungen weicht

P durchschnittlich um 2,1 ab. Bis zu 2,5 sek. beträgt auch die Fehlergrenze bei Parallelmessungen, bei längerer Uebung etwa 1 sek. Die durchschnittlichen Schwankungen liegen beim Manne zwischen P = 8,7 — 16,1 (eine Ausnahme Tab. 1, 19b), bei der Frau zwischen P = 10,1—16,5 (eine Ausnahme Tab. 2, 17b). Die beiden Ausnahmen können nach den gemachten Erfahrungen nicht mit als Maßstab für das Normale herangezogen werden.

Die Durchschnittszahl der Frau (14,1) liegt also um 1,5 tiefer als beim Mann. Das ist ohne weiteres verständlich, wenn man berücksichtigt, daß der Mann durchschnittlich 5 Millionen, die Frau aber nur 4,5 Millionen rote Blutkörperchen im mm^3 Blut hat. Unter Berücksichtigung der Erythrocytenzahl erhält man das Verhältnis

$$5{,}0 : 4{,}5 = 14{,}1 : 12{,}6,$$

so daß im Mittel der Fermentgehalt beim Mann und bei der Frau pro Blutkörperchen etwa gleich ist. Das Produkt der Durchschnittsprozentzahl mit der Anzahl der Erythrocyten (in Millionen) ist gleich 63.

Tabelle 1

Gesunde männliche Versuchspersonen

Nr.	Alter	N. Z.	R. Z.	P.	W.
1	45	108,2″	13,1″	12,1	104
2	25	115,2″	15,0″	13,0	97
3	19	107,0″	14,9″	13,9	91
4	19	116,2″	15,9″	13,7	92
5	20	105,2″	16,3″	15,5	81
6	20	111,6″	14,0″	12,5	101
7	21	109,2″	14,3″	13,1	96
8	21	105,0″	12,8″	12,3	102
9	19	115,6″	14,1″	12,2	103
10	21	111,0″	16,1″	14,5	87
11	23	120,0″	16,2″	13,5	93
12	21	121,2″	15,3″	12,6	100
13	11	115,2″	14,1″	12,2	103
14a	25	105,2″	14,2″	13,5	93
b		117,2″	15,8″	13,5	93
15a	19	110,6″	12,0″	10,9	116
b		106,8″	9,3″	8,7	145
16a	21	115,4″	13,0″	11,3	112
b		115,3″	14,9″	12,9	98
17a	20	107,8″	15,8″	14,7	86
b		110,1″	12,3″	11,2	112

Nr.	Alter	N. Z.	R. Z.	P.	W.
18a	21	108,8″	17,5″	16,1	78
b		114,2″	16,9″	14,8	85
19a	21	119,6″	13,5″	11,2	112
(b		113,0″	8,7″	7,7	164)
20a	24	111,4″	13,5″	12.1	104
b		114,6″	10,3″	9,0	140
21a	21	107,4″	16,1″	15,0	84
b		113,3″	14,3″	12,6	100
				Durchschnitt:	P = 12,6

Tabelle 2

Gesunde weibliche Versuchspersonen

Nr.	Alter	N. Z.	R. Z.	P.	W.
1	23	113,1″	14,9″	13,2	106
2	23	113,6″	14,8″	13,0	108
3	54	116,0″	16,3″	14,1	99
4	22	107,2″	13,9″	13,0	108
5	20	108,2″	15,5″	14,3	98
6	25	106,6″	14,0″	13,1	104
7	27	109,0″	13,3″	12,2	115
8	28	106,0″	14,0″	13,2	106
9	19	104,6″	14,6″	14,0	100
10	35	112,4″	11,7″	10,4	135
11	32	119,2″	12,1″	10,2	137
12	27	119,8″	12,1″	10,1	139
13a	24	115,0″	16,0″	13,9	101
b		108,9″	18,0″	16,5	85
14a	20	116,4″	13,8″	11,9	118
b		112,8″	14,1″	12,5	112
15a	20	108,4″	13,9″	12,8	109
b		114,4″	13,1″	11,4	123
16a	20	110,6″	13,1″	11,9	118
b		111,2″	13,9″	12,5	112
17a	21	109,2″	17,9″	16,4	85
(b		111,2″	22,6″	20,3	68)
18a	27	106,0″	16,1″	15,2	92
b		116,2″	14,3″	12,3	114
19a	22	102,0″	15,9″	15,6	90
b		111,2″	13,9″	12,5	112
				Durchschnitt:	P = 14,1

Um ein objektives Bild zu bekommen, war es daher erforderlich, die Fermentaktivität gerade im Blute der Kranken auf die Anzahl der roten Blutkörperchen zu beziehen, die als „Wirkwert“

(= W) bezeichnet wurde. Der normale Wirkwert wurde gleich 100 gesetzt. Der Wirkwert ist der Quotient aus dem Produkt der normalen Durchschnittsprozentzahl Pn mit der normalen Erythrocytenzahl En und dem Produkt der gefundenen Prozentzahl Px mit der Erythrocytenzahl der Versuchsperson Ex, multipliziert mit 100 (die Erythrocyten in Millionen):

$$W = \frac{Pn \cdot En}{Px \cdot Ex} \cdot 100$$

Da das Produkt aus $Pn \cdot En = 63$ ist (s. o.), ergibt sich:

$$W = \frac{63 \cdot 100}{Px \cdot Ex}$$

Der Wirkwert wurde dann auch bei den Gesunden berechnet, indem die Zahl der roten Blutkörperchen als normal angenommen wurde. Obwohl diese Berechnung keinen Anspruch auf absolute Richtigkeit erhebt, wurde sie doch ausgeführt, um einen ungefähren Eindruck von der normalen Größe zu bekommen. Die wahren Werte liegen wahrscheinlich viel näher bei 100, denn es ist anzunehmen, daß die Versuchspersonen mit einem $W < 100$ auch eine entsprechend geringe Erythrocytenzahl haben und umgekehrt. Andererseits kann man aber auch annehmen, daß bei den pathologischen Fällen, die Wirkwerte außerhalb der normalen Schwankungsbreite haben, sicher eine pathologische Abweichung der Fermentaktivität vorliegt. Die berechneten normalen Wirkwerte liegen ohne die beiden erwähnten Ausnahmen zwischen $W = 78 — 145$. Läßt man die abweichendsten Werte fort, so ergeben sich für 90% aller Messungen Werte zwischen 81—139, für 80% zwischen 85—118.

Bei vielen Krankheiten ergibt die Bestimmung des Wirkwertes ein völlig verändertes Bild. Außerdem hat sie noch den Vorteil, daß beide Geschlechter direkt vergleichbar werden, da die Verschiedenheit durch die Einbeziehung der Erythrocytenzahl ausgeglichen wird. Drittens ist der Wirkwert ein besser faßbares Maß für die Menge des Fermentes als die Prozentzahl, denn größere Zahlen als 100 zeigen Vermehrung, kleinere Verminderung an.

Kranke.

Zunächst wurden wahllos eine ganze Anzahl von Krankheiten untersucht, um festzustellen, bei welchen mit einer gewissen Regelmäßigkeit Abweichungen vom normalen Gehalt an Ferment vorhanden sind. Bei den Patienten, deren Blut erheblich längere oder kürzere Reaktionszeiten ergaben, wurden nach Möglichkeit, soweit sie sich noch in der Klinik befanden, nach einiger Zeit eine Kon-

trolle gemacht. Weiter wurden drei nicht zu seltene Krankheiten mit pathologischen Abweichungen der Fermentmenge ausgewählt, um bei ihnen Feststellungen über die Veränderungen während des Verlaufs der Krankheit zu machen.

Bei einigen Krankheiten fanden sich teils normale, teils pathologische Werte. Sie werden im Zusammenhang mit den regelmäßig Abweichungen aufweisenden Krankheiten behandelt. Liegen die gefundenen Werte dicht oberhalb oder unterhalb der normalen Grenze, so kann ihnen nur eine Bedeutung im Zusammenhang mit stärkeren, gleichsinnigen Veränderungen in anderen Fällen derselben Krankheit zugesprochen werden.

Tabelle 3

Nr.	Alter	Geschl.	Diagnose	Ery.[1]	N. Z.	R. Z.	P.	W.
1	43	w.	Ulcus ventric.	4,3	111,2″	18,7″	16,9	87
2	24	w.	Ulcus ventric.	5,1	112,8″	15,0″	13,3	93
3	41	w.	Hypertonie	4,3	111,8″	16,9″	15,1	97
4	80	w.	Hypertonie	4,8	121,8″	15,3″	12,6	104
5	59	w.	Diabetes, Glaukom	3,5	112,4″	14,0″	12,5	144
6a	27	w.	Diabetes+Gravidität	4,0	104,0″	19,8″	19,0	83
b	nach 24 Tagen			3,8	113,5″	15,0″	13,2	126
7	66	w.	Diabetes	4,7	112,6″	15,9″	14,1	95
8	50	m.	Diabetes	4,4	114,4″	10,7″	9,4	152
9	28	w.	Lungentuberkulose	2,9	111,6″	16,0″	14,3	152
10	53	w.	Lungentuberkulose	5,0	110,4″	14,5″	13,1	96
11	42	w.	Lungentuberkulose	3,8	111,4″	13,7″	12,3	135
12	20	w.	Lungentuberkulose	4,7	110,8″	12,9″	11,7	115
13	27	m.	Gelenkrheumatismus	4,6	113,0″	15,4″	13,6	101
14	60	w.	Magersucht	3,2	105,1″	14,5″	13,8	143
15	53	w.	Bang	3,7	111,0″	17,3″	15,6	109
16	37	m.	Werlhof	4,2	109,2″	15,2″	13,9	108
17	37	w.	häm. Ikterus (Milz exstirp.)	4,1	113,2″	12,0″	10,6	145
18	16	w.	hypochrome Anämie	4,0	113,0″	17,9″	15,8	100
19	27	w.	Anämie + Schwangerschaft + Tbc.	3,3	111,0″	17,3″	15,6	122
20	43	m.	Angina pectoris	5,5	119,6″	9,9″	8,3	138
21a	10	m.	chron. Nephritis + Urämie	2,05	113,3″	35,1″	31,5	98
b	nach 15 Tagen			1,97	112,8″	28,2″	25,0	128
22a	29	m.	akute Nephritis	3,9	111,4″	19,0″	17,1	95
b	nach 15 Tagen			5,6	113,6″	9,8″	8,6	131
23a	23	w.	Nieren-+Blasentbc.	2,8	106,0″	22,8″	21,5	105
b	nach 24 Tagen			3,2	112,6″	20,9″	18,6	106

[1]) Ery = Erythrocyten.

Nr.	Alter	Geschl.	Diagnose	Ery.	N. Z.	R. Z.	P.	W.
24	68	w.	Nephrolithiasis + Pyelitis	4,0	112,6″	20,5″	18,2	187
25	50	m.	Addison	4,5	109,8″	9,1″	8,3	169
26	53	m.	Myeloische Leukämie	3,8	114,2″	16,3″	14,3	116
27	41	w.	Myeloische Leukämie	2,0	105,1″	22,2″	21,1	149
28	73	w.	Perniciosa	2,0	110,2″	16,6″	15,1	209
29a	59	m.	Perniciosa	1,51	119,2″	17,1″	14,4	290
b	nach 39 Tagen			2,5	116,7″	16,0″	13,7	184
30a	64	m.	Ikterus	3,0	113,6″	12,0″	10,6	198
b	nach 7 Tagen			3,0	111,9″	11,2″	10,0	210
31	63	m.	Magencarcinom	4,6	110,2″	13,1″	11,9	115
32	58	m.	Bronchialcarcinom	4,2	108,2″	17,6″	16,3	92
33	55	m.	Bronchialcarcinom Stauung d. vena-cava	3,8	112,6″	11,7″	10,4	159
34	61	m.	Bronchialcarcinom	3,1	113,7″	12,7″	11,2	181
35a	62	m.	Lungenabszeß	3,3	112,0″	24,5″	21,9	87
b	nach 17 Tagen			4,0	111,6″	11,2″	10,1	156
36	24	w.	Lymphogranulom	3,2	117,6″	29,8″	25,4	78
37	16	m.	Lymphogranulom	4,2	109,3″	27,4″	25,2	60
38	36	m.	Lymphogranulom	3,9	110,4″	13,5″	12,2	133
39	40	m.	Lymphogranulom	4,0	109,4″	10,9″	10,0	158

In der Tab. 3 fällt auf, daß sich der Wirkwert und die Prozentzahl nicht immer entgegengesetzt verhalten. Dadurch lassen sich folgende Krankheitsgruppen unterscheiden:

1. Gruppe: Fermentmenge normal = Wirkwert normal.
   a) Prozentzahl normal (= Reaktionszeit normal)
   b) Prozentzahl erniedrigt (= Reaktionszeit verkürzt)
   c) Prozentzahl erhöht (= Reaktionszeit verlängert)

2. Gruppe: Fermentmenge vermehrt = Wirkwert erhöht.
   a) Prozentzahl erniedrigt (= Reaktionszeit verkürzt)
   b) Prozentzahl erhöht (= Reaktionszeit verlängert)
   c) Prozentzahl normal (= Reaktionszeit normal)

3. Gruppe: Fermentmenge vermindert = Wirkwert erniedrigt. Prozentzahl erhöht (= Reaktionszeit verlängert).

Aus dieser Uebersicht ist auch die Notwendigkeit der Berechnung des Wirkwertes eindeutig ersichtlich; denn die Gruppen 1b und c würden bei alleiniger Betrachtung der Prozentzahl als pathologisch, Gruppe 2c als normal erscheinen. Indem bei der Berechnung des Wirkwertes die Prozentzahl in Beziehung zu der Anzahl der roten Blutkörperchen gesetzt wird, ist erst die Möglichkeit gegeben,

die Verhältnisse bei Anämien und Polycythämien richtig zu beurteilen. Es ergibt sich folgendes:

1. Bei normaler Anzahl der Erythrocyten ist bei erniedrigter Prozentzahl der Wirkwert erhöht (Gruppe 2a) und umgekehrt (Gruppe 3).
2. Bei Anämie ist der Wirkwert normal bei erhöhter Prozentzahl (Gruppe 1c), erhöht bei normaler Prozentzahl (Gruppe 2c).
3. Bei Polycythämie ist der Wirkwert normal bei erniedrigter Prozentzahl (Gruppe 1b).

Besonders eindrucksvoll ergibt sich die Bedeutung des Wirkwertes bei einem Beispiel aus der Gruppe 2c, einem Fall von Perniciosa (Tab. 3, 28): Es wurde eine Reaktionszeit von 16,6″ gemessen. Die entsprechende Prozentzahl 15,1 liegt noch im Bereich des Normalen. Da die an sich normale katalytische Beschleunigung aber von 2 Millionen Erythrocyten geleistet wird, zeigt der Wirkwert 209 an, daß die Aktivität des Fermentes verdoppelt ist.

1. Gruppe: Fermentmenge normal.

a) Normale Werte wurden bei Ulcus, Hypertonie, Diabetes, Tuberkulose, Gelenkrheumatismus, Magersucht, Bang, Werlhof und einigen Anämien gefunden.

b) Hierher gehört nur ein Fall von Angina pectoris (Tab. 3, 20). Der normale Wirkwert bei der erniedrigten Prozentzahl ergibt sich aus der Polycythämie. Bei einer weiteren Vermehrung der Erythrocyten würde er sich noch mehr dem Normalpunkt 100 nähern, umgekehrt aber bei einer Erniedrigung derselben auf die durchschnittliche Anzahl und darunter weiter ansteigen und in den pathologischen Bereich der 2. Gruppe fallen. Es gehören also hierher nur Krankheiten mit einer Erythrocytose, wobei der Gedanke an die Polycythämia vera naheliegt. In der Tat spricht der Fall von Hodgson dafür.

c) Diese Krankheiten weisen trotz Erhöhung der Prozentzahl einen normalen Wirkwert und damit einen normalen Fermentgehalt auf. Dieses Verhalten zeigen vier verschiedene Nierenerkrankungen (Tab. 3, 21—24). Die mehr oder weniger starken Abweichungen der Prozentzahlen beruhen wenigstens zum Teil nur scheinbar auf der sekundären Anämie. Ein Fall von akuter Nephritis (Tab. 3, 22) zeigte einen auffallenden Unterschied zwischen der 1. und 2. Untersuchung: Beim ersten Mal 3,9 Millionen Erythrocyten und eine etwas erhöhte Prozentzahl, beim zweiten Mal 5,6 Millionen Erythrocyten

und eine etwas erniedrigte Prozentzahl, die Wirkwerte sind beidemal normal. Die Erklärung liegt darin, daß die erste Blutentnahme zu der Zeit gemacht wurde, als die Oedeme ausgeschwemmt wurden, während der Kranke bei der späteren Kontrolle nahezu geheilt war. Es lag also keine sekundäre Anämie, sondern vielmehr eine Hydrämie vor. Eine ähnliche Erklärung liegt auch bei der chronischen Nephritis mit Urämie (Tab. 3, 21) nahe, um so mehr, als bei einer Anzahl von stärkeren sekundären Anämien eine Erhöhung des Wirkwertes festgestellt wurde.

2. Gruppe: Fermentmenge vermehrt.

Während in den bisherigen Beispielen ein normales Verhalten des Fermentes, das durch die Berechnung des Wirkwertes in Erscheinung tritt, festgestellt wurde, zeigen die folgenden Gruppen pathologische Verhältnisse.

a) Eine erniedrigte Prozentzahl und dementsprechend auch einen erhöhten Wirkwert wurden bei Herz- und Kreislaufinsuffizienz, Asthma bronchiale und Morbus Addisoni gefunden. Diese Gruppe erscheint durch die Häufigkeit der ersten beiden Krankheiten und die regelmäßige Abweichung des Wirkwertes als die wichtigste. Tab. 3, 25 (Addison) zeigte, wenn auch keine starke, so doch eine deutliche Vermehrung der Fermentmenge. Die beiden übrigen Krankheiten werden zum Schluß besprochen.

b) In einem schweren Fall von myeloischer Leukämie (Tab. 3, 27) war die Fermentmenge erhöht, obwohl die Reaktionszeit verlängert und entsprechend die Prozentzahl erhöht war. Daraus geht hervor, daß der Körper die durch die Anämie bedingte schlechte Sauerstoffversorgung der Gewebe durch eine verstärkte katalytische Aktivität des Fermentes auszugleichen sucht; es ist also ein Kompensationsvorgang. Dieselbe Erklärung gilt auch für die nächste Gruppe, wie ganz allgemein bei einer Verstärkung der katalytischen Wirksamkeit des Fermentes.

c) Eine Erhöhung der Fermentmenge bei normaler Prozentzahl wurde in verschiedenen Fällen gefunden: Perniciosa, Ikterus, Carcinom, Lungentuberkulose, Lungenabszeß und Lymphogranulomatose. Sie wiesen alle eine starke, zum Teil sekundäre Anämie auf. Der erhöhte Wirkwert, der ja auf die normale Anzahl der roten Blutkörperchen bezogen ist, deckt hier erst die Vermehrung auf, die sonst bei Betrachtung der Prozentzahl übersehen würde.

Bei der Perniciosa war der Wirkwert bis auf das dreifache erhöht, was sonst nur noch bei der Herz- und Kreislaufinsuffizienz vorkommt. Diese Krankheit ist theoretisch besonders interessant, da hier auch eine qualitative Veränderung der Erythrocyten vorliegt. Vielleicht kann man aus der Vermehrung des Hämoglobins im einzelnen Blutkörperchen auch auf eine Vermehrung des Fermentes schließen. Eine Beziehung zu der Anzahl der Reticulocyten, wie sie Hodgson vermutet, besteht nicht. Hodgson fand in einem Fall einen etwas erhöhten, in einem zweiten Fall einen außerordentlich stark erhöhtem „Carbanhydraseindex". Letzteres entspricht den beiden hier untersuchten Fällen, die beide bei der ersten Blutentnahme noch nahezu unbehandelt waren. Nun erklärt Hodgson den stark erhöhten Index mit der großen Anzahl (190‰) Reticulocyten in diesem Fall. Diese Vermutung konnte nicht bestätigt werden; denn ein Fall (28; Tab. 3) wies 5‰, ein anderer (29; Tab. 3) beim ersten Mal 7‰, beim zweiten Mal 142‰ Reticulocyten auf. Hier wurde also das entgegengesetzte Verhalten beobachtet. Auf der Höhe des Reticulocytenanstieges war der Wirkwert von anfänglich 290 auf 194 gefallen. Die Vermehrung der Fermentmenge hängt also wohl ursächlich mit der Anämie zusammen und nicht mit dem Einsetzen der Regeneration der Erythrocyten.

Eine recht erhebliche Erhöhung der Wirksamkeit des Fermentes zeigt auch ein Fall von Ikterus (Tab. 3, 30), der gleichzeitig auch eine stärkere Anämie aufwies. Hodgson fand in drei Fällen von Ikterus mit normaler Erythrocytenzahl ebenfalls eine Erhöhung des Carbanhydraseindex. Es scheint also hier nicht die Anämie, sondern der Ikterus als solcher die Verstärkung zu bewirken.

Eine schwere exsudative Form der Lungentuberkulose (Tab. 3, 9) mit starker sekundärer Anämie zeigte ebenfalls eine Erhöhung der Fermentmenge.

Beim Carcinom wurden in zwei Fällen normale, in zwei anderen (Tab. 3, 33 und 34) erhöhte Wirkwerte gefunden. Eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten kann man in der stärkeren sekundären Anämie der beiden letzten Fälle suchen. Vielleicht reagiert der Organismus erst bei einem bestimmten Grad von Anämie mit einer Vermehrung des Fermentes. So ließe sich auch das normale Verhalten der Anämien beim hämolytischen Ikterus (Tab. 3, 17) bei der hypochromen Anämie (Tab. 3, 18) und der Anämie mit Schwangerschaft und Tuberkulose (Tab. 3, 19) erklären. Dem widerspricht allerdings das Verhalten eines Falles von Lungenabszeß (Tab. 3, 35),

der bei der 1. Untersuchung nur 3,3 Millionen rote Blutkörperchen und einen normalen Wirkwert, bei der Kontrolle bei erheblicher Besserung des Krankheitsbefundes aber 4,0 Millionen rote Blutkörperchen und einen etwas erhöhten Wirkwert aufwies.

Bei der Lymphogranulomatose wurden in vier untersuchten Fällen keine einheitlichen Ergebnisse erzielt. 36 und 37 (Tab. 3) waren außerordentlich schwere Erkrankungen und gehören in die 3. Gruppe; von den beiden leichteren lagen bei 38 normale Werte, bei 39 (Tab. 3) eine normale Prozentzahl und ein erhöhter Wirkwert vor.

3. Gruppe: Fermentmenge vermindert.

Zu dieser Gruppe gehören die Erkrankungen mit erniedrigtem Wirkwert bei erhöhter Prozentzahl: Basedow und Lymphogranulomatose. Die schon erwähnten beiden Fälle der letzteren Krankheit hatten nach der Urämie die höchsten Prozentzahlen. Trotz der merklichen Anämie wiesen sie aber erniedrigte Wirkwerte auf. Insbesondere beweist das Verhalten von 37 (Tab. 3) mit dem Wirkwert 60, daß eine Verminderung der Fermentmenge auch wirklich vorkommt. Beim Basedow, der unten näher besprochen wird, liegen die Verhältnisse nicht so eindeutig.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden Herz- und Kreislaufinsuffizienz, Asthma bronchiale und Basedow noch eingehender untersucht.

Herz- und Kreislaufinsuffizienz.

Auf eine weitere Unterteilung dieser Krankheitsgruppe konnte verzichtet werden; denn es scheint hier allein auf die aus verschiedenen Ursachen gestörten Kreislaufverhältnisse anzukommen, die sich durch das Auftreten von Cyanose, Stauung, Oedemen usw. manifestieren. Ganz allgemein fand sich hier eine Verkürzung der Reaktionszeit, in dem stärksten Fall bis auf 5,9″, die schon fast an der Grenze des einwandfrei Meßbaren von ungefähr 5″ liegt. Die Kranken mit besonders schwerer Kreislaufinsuffizienz hatten zumeist auch besonders hohe Wirkwerte, die im allgemeinen der Cyanose parallel gingen. Die Fälle 1—3 (Tab. 4) waren besonders stark cyanotisch, hatten aber keine nennenswerte Oedeme. Hodgson fand ebenfalls in zwei Fällen von Cyanose einen erhöhten Carbanhydraseindex.

Tabelle 4

Herz- und Kreislaufinsuffizienz

Nr.	Alter	Geschl.	zusätzl. Diagnose	Ery.	N. Z.	R. Z.	P.	W.
1a	48	w.	komb. Mitralvitium	3,4	119,2″	7,6″	6,4	287
b	nach 6 Tagen			4,7	119,6″	7,0″	5,9	227
c	nach 13 Tagen			4,7	119,8″	8,1″	6,9	194
d	nach 19 Tagen			4,7	129,7″	9,5″	7,3	184
e	nach 26 Tagen			4,8	122,5″	8,0″	6,5	201
f	nach 33 Tagen			4,8	122,5″	9,7″	7,9	166
g	nach 40 Tagen			4,8	116,7″	8,4″	7,2	182
2a	56	w.	komb. Mitralvitium	5,1	105,8″	7,1″	6,7	184
b	nach 7 Tagen			4,3	119,2″	10,9″	9,1	161
c	nach 10 Tagen			4,3	125,6″	10,2″	8,1	181
d	nach 11 Tagen			4,3	125,6″	9,3″	7,4	198
e	nach 11 Tagen post mortem			4,3	119,6″	11,1″	9,1	161
3a	50	m.	Myokardschaden + Kyphose	4,5	114,8″	8,7″	7,6	184
b	nach 7 Tagen			4,5	112,2″	5,9″	5,3	264
c	nach 36 Tagen			4,5	119,8″	8,0″	6,7	209
d	nach 70 Tagen			5,0	116,7″	9,6″	8,2	154
4	70	m.	†	3,9	119,2″	6,9″	5,8	278
5	37	m.	†	5,2	122,5″	7,2″	5,3	233
6a	66	m.	Myokardschaden	3,3	113,0″	10,8″	9,6	200
b	nach 17 Tagen			3,5	115,2″	7,2″	6,2	290
7	63	w.	Hypertonus	4,8	105,8″	6,3″	6,0	219
8a	62	m.	Rechtsinsuffizienz	4,1	119,8″	9,6″	8,0	192
b	nach 5 Tagen			4,1	119,2″	9,2″	7,7	200
c	nach 12 Tagen			3,8	119,6″	9,9″	8,3	200
9a	48	m.	Myokardschaden + Lungeninfarkt	5,4	119,2″	6,9″	5,8	201
b	nach 6 Tagen			5,4	119,2″	8,3″	7,0	167
c	nach 12 Tagen			5,4	119,6″	7,3″	6,1	191
10a	63	w.		5,0	119,2″	8,5″	7,1	178
b	nach 5 Tagen			5,0	119,2″	8,5″	7,1	178
c	nach 11 Tagen			4,3	119,8″	10,1″	8,4	175
11a	78	m.	Schenkelblock	4,4	113,6″	12,6″	11,1	129
b	nach 17 Tagen			4,3	115,0″	8,5″	7,4	198
12	55	m.	Asthma bronch. †	5,5	119,2″	7,3″	6,1	188
13a	43	m.	Aortenkl.-Insuffiz.	3,8	119,8″	10,7″	8,9	186
b	nach 5 Tagen			4,3	119,2″	10,9″	9,1	161
c	nach 12 Tagen			4,3	119,6″	9,5″	8,0	183
14	64	w.		4,4	129,7″	10,1″	7,8	184
15	63	m.	Myokardschaden	4,8	122,5″	8,9″	7,2	182
16a	63	w.	Myokardschaden + Lungeninfarkt	4,2	122,5″	10,2″	8,3	181
b	nach 7 Tagen			4,2	116,7″	11,1″	9,3	161
17	56	m.		4,0	119,2″	10,5″	8,8	179

Nr.	Alter	Geschl.	zusätzl. Diagnose	Ery.	N. Z.	R. Z.	P.	W.
18a	57	m.	Myokardschaden	4,1	105,8″	9,3″	8,8	175
b	nach 6 Tagen			4,1	119,2″	11,8″	9,9	156
c	nach 12 Tagen			4,1	119,6″	10,7″	9,0	171
19a	70	w.	Myokardschaden	5,3	105,1″	8,4″	8,0	152
b	nach 6 Tagen			5,3	119,2″	14,2″	11,9	102
20a	72	m.	Myodegen. cordis	3,9	105,1″	14,4″	13,7	118
b	nach 6 Tagen			3,9	119,2″	11,9″	10,0	162
21	63	m.		4,0	129,7″	13,1″	10,1	156
22	83	w.	Asthma card., abs. Arhythmie	4,5	109,6″	10,1″	9,2	152
23a	61	m.		5,3	116,7″	9,6″	8,2	145
b	nach 7 Tagen			5,3	122,5″	13,7″	11,2	106
c	nach 14 Tagen			5,3	116,7″	11,5″	9,9	120
24	41	w.		4,1	122,5″	13,4″	10,9	141
25	52	w.	Aortenklappen-insuffizienz	4,0	105,8″	11,9″	13,3	139
26	40	w.	Mitralvitium	4,5	122,5″	12,5″	10,2	137
27	64	w.	Asthma bronchiale + cardiale	4,8	117,6″	12,1″	10,3	127
28	55	w.		5,1	115,2″	11,7″	10,2	121
29	74	m.	absolute Arhythmie	4,6	110,4″	15,3″	13,9	99
30	47	w.	latente Lues	5,0	107,8″	15,6″	14,5	87

Der Fall 1 (Tab. 4) wurde fast 6 Wochen regelmäßig untersucht. Dabei ergab sich bei bestehenbleibender Dekompensation des Klappenfehlers aber weitgehender Abnahme der Cyanose eine erhebliche Abnahme der Wirkwerte. Auch bei 3 (Tab. 4) scheint ein ähnliches Verhalten vorzuliegen. In anderen Fällen wurde in einem allerdings kurzen Zeitraum eine Konstanz der Werte gefunden (Tab. 4; 2, 8, 9, 10, 13 und 17). Da infolge äußerer Umstände die Versuchsreihen abgebrochen werden mußten, läßt sich nicht sagen, welches Verhalten das Regelmäßige ist.

Bei Knochenfischen hatte sich ergeben, daß die katalytische Aktivität mancher Gewebe vor dem Tode außerordentlich stark sinkt (Leiner). Im Blute des Menschen wurden die Verhältnisse kurz vor dem Tode im Fall 2 (Tab. 4) untersucht. Die Verminderung der Erythrocyten nach der ersten Messung ist auf 2 Aderlässe zurückzuführen. Die vierte Blutentnahme wurde 8 Stunden vor, die fünfte kurz nach dem Tode gemacht. Es zeigte sich keine Abnahme, sondern vielmehr eine auffallende Konstanz des Fermentgehalts. Der Unterschied von 1,8″ zwischen den beiden Messungen liegt noch im Bereich der Fehlergrenze. Auch die zufällige Uebereinstimmung der 2. und 5., sowie der 1. und 3. Messung läßt das

Gleichbleiben des Fermentgehaltes in dem beobachteten Zeitraum von 11 Tagen erkennen. Ferner konnte bei 12, 5 und 4 (Tab. 4) die 1, 3 und 4 Tage vor dem Tode untersucht wurden, bestätigt werden, daß der Wirkwert keineswegs geringer wird. 4 und 5 (Tab. 4) sprechen weiter dafür, einen sehr hohen Wirkwert als ungünstig anzusehen. Bei der überwiegenden Anzahl der untersuchten Fälle wurde eine z. T. außerordentlich große Vermehrung der Fermentmenge festgestellt. Es ist also wahrscheinlich ein regelmäßiges Symptom stärkerer Herz- und Kreislaufinsuffizienz, das durch die mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe hervorgerufen wird.

Asthma bonchiale.

Bei dieser Krankheit zeigte sich mit großer Regelmäßigkeit eine Vermehrung der Fermentmenge. Davon macht nur 9 (Tab. 5), wo außerdem noch Asthma cardiale vorlag, eine Ausnahme. Bei 10 (Tab. 5) verursacht der gleichzeitig vorhandene Basedow einen normalen Wirkwert; beide Krankheiten heben sich also hier bezüglich ihres Verhaltens gegenüber dem Ferment auf, so daß „normale" Verhältnisse entstehen. Die verbleibenden 8 Fälle zeigen aber eine so weitgehende Uebereinstimmung, daß es wohl berechtigt ist, daraus weitergehende Schlüsse zu ziehen. Je stärker das Asthma, desto höher ist der Wirkwert. Insbesondere waren 1 und 2 (Tab. 5) schwer, 8 (Tab. 5) aber leicht. Die auffallende Uebereinstimmung der Werte in allen Fällen, die kontrolliert wurden, berechtigt zu der Annahme, daß sich das Ferment im Einzelfall auch sehr konstant verhält.

Es erscheint also aussichtsreich, die Bestimmung des Wirkwertes als klinisch-diagnostische Methode auszubauen. Die Erhöhung des Wirkwertes kann man sich hier ebenfalls als einen Kompensationsvorgang erklären.

Tabelle 5

Asthma bronchiale

Nr.	Alter	Geschl.	zusätzl. Diagnose	Ery.	N. Z.	R. Z.	P.	W.
1a	31	m.		4,5	119,2″	8,5″	7,1	197
b	nach 13 Tagen			4,7	119,6″	7,0″	5,9	237
2a	53	w.		3,8	119,8″	9,7″	8,1	205
b	nach 6 Tagen			4,0	119,2″	12,1″	10,2	155
c	nach 13 Tagen			4,0	119,6″	9,2″	7,7	204
3	55	m.	Kreislaufinsuffizienz 1 Tag später †	5,5	119,2″	7,3″	6,1	188

Nr.	Alter	Geschl.	zusätzl. Diagnose	Ery.	N. Z.	R. Z.	P.	W.
4a	26	m.		5,0	119,2″	9,1″	7,6	166
b	nach 6 Tagen			5,0	119,2″	10,2″	8,6	147
5a	36	w.		4,5	119,2″	10,6″	8,9	157
b	nach 15 Tagen			4,5	119,2″	11,0″	9,2	152
6	65	m.		4,4	122,5″	11,3″	9,2	156
7	25	w.		4,5	108,6″	9,1″	8,4	154
8a	15	m.		5,0	119,8″	11,1″	9,3	135
b	nach 6 Tagen			5,0	119,2″	10,3″	8,6	147
c	nach 15 Tagen			5,0	119,8″	11,3″	9,4	134
9	64	w.	Asthma cardiale	4,8	117,6″	12,1″	10,3	127
10a	41	w.	Basedow	4,0	108,9″	18,5″	17,0	93
b	nach 27 Tagen			4,0	105,1″	16,1″	15,3	103

Basedow.

Bei dieser Krankheit schwanken die Werte stark. Die Prozentzahlen waren in 6 Fällen auch bei der Kontrolle verlängert, in 3 Fällen einmal verlängert und einmal normal, in 4 Fällen normal. Die Wirkwerte waren aber nur in 2 Fällen erniedrigt, in 3 Fällen einmal erniedrigt und einmal normal. Trozdem lagen in der überwiegenden Anzahl der Messungen die Wirkwerte unter 100. Es scheint also zumindest die Tendenz zur Abnahme des Fermentgehaltes vorhanden zu sein. Eine Beziehung zu der Größe der Erhöhung des Grundumsatzes ist nicht vorhanden.

Abschließend läßt sich also sagen, daß eine Verringerung der Fermentmenge pro Erythrocyt außerordentlich selten ist im Vergleich zu der häufig gefundenen Vermehrung.

Tabelle 6

Basedow

Nr.	Alter	Geschl.	Grundumsatz	Ery.	N. Z.	R. Z.	P.	W.
1a	61	w.	+ 70%	3,8	119,8″	25,1″	21,0	79
b	nach 8 Tagen			4,2	119,8″	24,7″	21,0	73
c	nach 15 Tagen			4,2	119,8″	27,5″	23,0	65
2a	46	m.	+ 67%	3,6	110,0″	27,1″	24,6	71
b	nach 15 Tagen			3,6	111,0″	19,7″	17,7	99
3a	46	m.	+ 30%	4,0	108,3″	23,3″	21,5	73
b	nach 15 Tagen			4,2	110,7″	13,9″	12,6	119
4a	40	w.	+ 49%	3,3	109,8″	27,7″	25,2	76
b	nach 23 Tagen			4,1	110,4″	19,7″	17,8	86
5	43	m.	+ 40%	3,9	112,2″	23,5″	21,0	77
6a	21	w.	+ 50%	4,4	119,2″	15,2″	12,8	112
b	nach 7 Tagen			4,4	119,8″	21,3″	17,8	80

Nr.	Alter	Geschl.	Grundumsatz	Ery.	N. Z.	R. Z.	P.	W.
7a	51	m.	+ 44%	5,1	119,2″	16,1″	13,5	92
b	nach 7 Tagen			5,1	119,8″	18,0″	15,0	84
8a	46	m.	+ 63%	5,0	113,0″	14,8″	13,1	85
b	nach 7 Tagen			5,0	114,8″	13,2″	11,5	109
c	nach 28 Tagen			5,0	105,1″	15,3″	14,6	86
9a	35	w.	+ 72%	3,8	119,8″	20,1″	16,8	99
b	nach 8 Tagen			3,8	117,0″	21,1″	18,0	92
10a	41	w.	+ 55% + Asthma bronch.	4,0	108,9″	18,5″	17,0	93
b	nach 27 Tagen			4,0	105,1″	16,1″	15,3	103
11a	34	w.	+ 51%	3,8	119,8″	19,6″	16,4	101
b	nach 15 Tagen			3,8	119,8″	21,2″	17,7	94
12	50	m.	+ 11%	4,5	119,2″	16,1″	13,5	104
13	50	w.	+ 32%	4,5	112,4″	14,7″	13,1	107

Zusammenfassung.

1. Der Gehalt des Blutes an dem Ferment Carbanhydrase ist beim gesunden Menschen, bezogen auf die Anzahl der Erythrocyten, verhältnismäßig konstant.

2. Eine Erhöhung des Fermentgehaltes der Erythrocyten wurde zumeist gefunden bei: Herz- und Kreislaufinsuffizienz, Asthma bronchiale, Addisonscher Krankheit, Myeloischer Leukämie, Perniciosa, Ikterus, Carcinom, Lungentuberkulose, Lungenabszeß, Lymphogranulomatose; ein erniedrigter Fermentgehalt bei Basedow und Lymphogranulomatose.

3. Eine Erhöhung des Fermentgehaltes wurde regelmäßig bei Kreislaufinsuffizienz gefunden, wo starke Cyanose vorhanden war. Sie ist als ein Kompensationsvorgang bei mangelhafter Sauerstoffversorgung der Gewebe aufzufassen. Eine stärkere Zunahme ist prognostisch ungünstig. Praemortal und postmortal erfolgt aber keine Aenderung im Fermentgehalt.

Auch an dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. et phil. Lohmann, Direktor des Physiol.-chem. Instituts der Universität Berlin und Herrn Dozenten Dr. phil. Leiner, Assistent am Physiol.-chem. Institut der Universität Berlin, für die Ueberlassung des Themas und freundliche Beratung, Herrn Prof. Dr. med. Siebeck, Direktor der I. Medizin. Universitätsklinik der Charité, und Herrn Dozenten Dr. med. Wedler, Oberarzt der I. Medizin. Universitätsklinik der Charité, für ihre tatkräftige Unterstützung herzlich danken.

Literatur.

1. Brinkman, R.: The occurance of carbonic anhydrase in lower marine animals. J. Physiol. 80/2, 171—173 (1933).
2. Brinkman, R., und R. Margaria: The influence of haemoglobin on the hydration and dehydration velocities of CO_2. J. Physiol. 72, 6 P (1931).
3. Booth, V. H.: A carbonic anhydrase inhibitor in serum. J. Physiol. 87/2, 41 P (1936).
4. Faurholt, K. J.: Études sur les aqueuses d'anhydride carbonique et d'acide carbonique. J. de chimie-physique 21 (1924).
5. Faurholt, K. J.: Études sur les solutiones aqueuses de carbamates et de carbanates. J. de chimie-physique 22 (1925).
6. Hartridge, H., und F. J. W. Roughton: The rate of distribution of dissolved gases between the red blood corpuscle and its fluid environment. J. Physiol. 62, 232 (1927).
7. Henriques, O. M.: Die Bindungsweise des Kohlendioxyds im Blute. Biochem. Z. 200, 1—24 (1928).
8. Henriques, O. M.: Ueber die Zustandsformen des Kohlendioxyds im Blut. Biochem. Z. 243, 241—255 (1931).
9. Henriques, O. M.: Ueber den Nachweis von komplexgebundenem CO_2 (Carbhämoglobin) im Blut. Biochem. Z. 260, 58—71 (1933).
10. Hodgson, T. H.: The carbonic anhydrase content of blood in pathological states in man. Brit J. exper. Path. 17, 75—80 (1936).
11. Leiner, M.: Die Augenkiemendrüse (Pseudobranchie) der Knochenfische. Z. vergl. Physiol. 26, 416—466 (1938).
12. Leiner, M.: Das Atmungsferment Kohlensäureanhydrase im Tierkörper. Die Naturwissenschaften, 28. Jahrg., 11, 165—171 (1940).
13. Meldrum, N. V., und F. J. W. Roughton. Carbonic anhydrase. Its preparation and properties. J. Physiol., 80/2, 113—142 (1933).
14. Meldrum. N. V., und F. J. W. Roughton. The state of carbon dioxide in blood. J. Physiol., 80/2, 143—170 (1933).
15. Stadie, W. C., und H. O'Brien: Ueber die Zustandsformen des Kohlendioxds im Blut. Biochem. Z. 237, 290—302 (1931).
16. Van Slyke, D. D., und J. A. Hawkins: Studies of gas and elektrolyte equilibria in blood. J. biol. Chem. 87, 265—279 (1930).
17. Thiel, A.: Ueber die langsame Neutralisation der Kohlensäure. Ber. deutsch. chem. Ges. 46 (1913).
18. Thiel, A.: Das Wesen der Zeitreaktion zwischen Kohlensäure und Basen. Ebenda 46 (1913).
19. Thiel, A., und R. Strohecker: Ueber die wahre Stärke der Kohlensäure. Ebenda 47 (1914).
20. Thiel, A., und R. Strohecker: Die Dynamik der Zeitreation zwischen wässeriger Kohlensäure und Basen. Ebenda 47 (1914).

Lebenslauf.

Am 3. Juli 1914 wurde ich als Sohn des Rektors Hermann Wille und seiner Ehefrau Emma geb. Reinecke in Kremmen geboren. Nach Besuch der Realschule Velten und des Reformrealgymnasiums Hennigsdorf bestand ich Ostern 1933 die Reifeprüfung mit Auszeichnung. Nach Teilnahme am freiwilligen Werkhalbjahr studierte ich in Berlin und bestand die ärztliche Vorprüfung im Juli 1936 mit gut. Nach Ableistung von 1½ Jahren Wehrdienst setzte ich in Berlin das Studium fort.